



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



MISE AU POINT

Anesthésie du patient épileptique



Anesthesia of epileptic patient

Hamid Merdji*, Jean-Marc Malinovsky

*Département d'anesthésie-réanimation, hôpital Maison Blanche, 45, rue Cognac-Jay,
51092 Reims cedex, France*

Disponible sur Internet le 27 mai 2016

MOTS CLÉS

Antiépileptiques ;
Épilepsie ;
Interactions
anesthésiques

Résumé L'épilepsie touche 0,6 à 0,7% de la population en France. Pour optimiser la prise en charge de ces patients, quelques règles fondamentales sont à respecter. Il s'agit du maintien du traitement antiépileptique le plus proche possible du protocole habituel du patient, de la prise en compte des interactions médicamenteuses, de l'éviction (ou au moins la forte réduction de posologie) de certains traitements pro-convulsivants et du maintien des conditions d'homéostasie. Ainsi, le risque de complication péri-opératoire sévère demeure relativement faible.

© 2016 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Anticonvulsivant;
Epilepsia;
Anaesthetic agents
interactions

Summary Epilepsy is the second most common neurological pathology with a prevalence of 0.6 to 07% in the French population. Anesthesiologists who have consequently the opportunity to manage such patients must know some finger rules: the administration of antiepileptic drugs (AEDs) must remain as close as possible to its usual dosage, the physiological and pharmacological interactions with anaesthetic agents and AEDs have to be considered, and proconvulsant agents must be avoided. If the management of the patients follows the guidelines, the incidence of perioperative complications is low.

© 2016 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : hamidmerdji@hotmail.fr (H. Merdji).

Introduction

L'épilepsie est la pathologie neurologique la plus fréquente après la migraine. Elle se définit par la récurrence de crises épileptiques sans facteur provoquant provoquant. L'incidence de l'épilepsie se situe autour de 50 cas pour 100 000 habitants dans les pays développés, avec un ratio de 3 hommes pour 2 femmes. Ce chiffre est plus élevé aux âges extrêmes de la vie. Dans les pays avec une médicalisation plus faible, l'incidence peut dépasser 100 cas pour 100 000 habitants. En France, 0,6 à 0,7 % de la population est concernée et dans 75 % des cas la maladie s'exprime avant 18 ans.

Les praticiens anesthésiste-réanimateurs sont régulièrement confrontés à cette pathologie, du fait de son incidence dans la population générale et du fait d'indications neurochirurgicales spécifiques (par exemple une chirurgie tumorale ou de l'épilepsie) ou pour la prise en charge des états de mal épileptique (EME) lorsque l'épilepsie se dégrade. Cette mise au point s'attachera à rappeler la physiopathologie de l'épilepsie, sa prise en charge, ainsi que le mode d'action des traitements antiépileptiques (TAE) et leurs interactions réciproques avec les médicaments utilisés en anesthésie. Ne seront pas traitées ici les prises en charge des patients épileptiques en neurochirurgie générale ou dans le contexte spécifique de la neurochirurgie de l'épilepsie.

Généralités

L'épilepsie résulte de l'excitation simultanée de milliers (millions) de neurones qui synchronisent anormalement leur activité. Lors d'une crise partielle (ou focale), la décharge intéresse initialement un secteur cortical limité. Si cette décharge s'étend à d'autres réseaux neuronaux, on parle alors de crise partielle secondairement généralisée. Lors d'une crise généralisée, le cortex des deux hémisphères est concerné. Une étude française a établi que l'épilepsie partielle représente 61 %, des cas [1].

Dans la majorité des cas, l'origine de la crise épileptique se situe dans le cortex cérébral. Les crises généralisées sont souvent non lésionnelles. Elles impliquent des mécanismes largement distribués dans le cerveau, notamment d'origine génétique. Les lésions déclenchant les crises partielles sont des atteintes du parenchyme cérébral : tumeur cérébrale (gliome), lésion secondaire post-anoxique, lésion post-hémorragique, post-infectieuse (encéphalite, abcès), post-traumatique, ou consécutive à des anomalies du développement du cortex, à des maladies auto-immunes, etc. Certaines de ces « lésions » ne sont que l'expression locale d'une anomalie génétique. La localisation cérébrale la plus fréquente des épilepsies partielles correspond à l'épilepsie temporale et dans environ 30 % des cas elle est à l'origine de déficits cognitifs importants. La fréquence des crises dépend de l'équilibration du traitement de l'épilepsie. Environ 25 à 30 % des patients épileptiques font au moins une crise par mois. Dans la période péri-opératoire, les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés sont [2] :

- le sevrage du traitement antiépileptique ou le sevrage en benzodiazépine ;
- l'hyperthermie, le sepsis, l'hypoxie ;

Tableau 1 Classification internationale des épilepsies d'après l'ILAE.

Crises généralisées

Tonico-cloniques (quelle que soit la combinaison)

Absences

Typiques

Atypiques

Absences avec caractéristique particulière

Absences myocloniques

Absences avec myoclonies palpébrales

Myocloniques

Myoclonono-atoniques

Myoclonono-toniques

Cloniques

Toniques

Atoniques

Crises focales

Inconnues

Spasmes épileptiques

- les désordres métaboliques (hypoglycémie, hyponatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie) ;
- la baisse de la concentration plasmatique des antiépileptiques (par effet de dilution lors de remplissage vasculaire ou du fait d'une hémorragie) ;
- les interactions médicamenteuses entre les agents anesthésiques et le traitement du patient ;
- le bas débit cérébral ;
- les perturbations du sommeil ;
- les émotions importantes.

Une modification du traitement est souvent le premier facteur déclenchant. Il est donc nécessaire de connaître les différentes classes thérapeutiques des antiépileptiques et de savoir adapter les doses en période péri-opératoire.

Plusieurs classifications ont été proposées pour distinguer les différents types d'épilepsies. Celle de l'International League Against Epilepsy, publiée en 2005, est actuellement la plus utilisée (Tableau 1).

Modes d'actions des antiépileptiques

Schématiquement, une crise d'épilepsie peut être définie par un déséquilibre entre le système excitateur et inhibiteur de l'activité neuronale. Les traitements classiques exercent leur effet (Tableau 2) :

- soit en augmentant l'activité des neurotransmetteurs inhibiteurs (GABA) ;
- soit en diminuant l'activité des neurotransmetteurs activateurs (glutamate, aspartate) ;
- soit en bloquant des canaux cationiques voltage-dépendant (Na^+ , Ca^{2+}).

En effet, l'inhibition de la transmission glutamatergique peut aussi être indirecte par l'inhibition de ces canaux cationiques.

La lamotrigine (Lamotrigine[®], Lamictal[®]) et la carbamazépine (Carbamazépine[®], Tegretol[®]) sont indiqués dans les épilepsies partielles alors que le valproate de sodium (Valproate de sodium[®], Dépakine[®]) est probablement le

Tableau 2 Caractéristiques pharmacologiques des principaux antiépileptiques.

Composé DCI (nom commercial)	Mécanisme d'action	Interactions pharmacocinétiques	Effets secondaires
Carbamazépine (Tégrétol®)	Bloque des canaux sodiques, bloque les décharges neuronales répétées	Induction enzymatique ; métabolite actif	Rash cutané, diplopie, perturbations hormonales
Ethosuxamide (Zarontin®)	Ralentit le blocage des canaux calciques	Pas d'induction enzymatique ni d'inhibition	Troubles gastro-intestinaux
Phénobarbital (Gardéнал®)	Prolonge l'ouverture des canaux Cl ⁻	Induction enzymatique	Sédation, trouble du comportement, perturbations hormonales
Phénytoïne (Dihydan®) (Dilantin®)	Bloque des canaux sodiques, bloque les décharges neuronales répétées	Induction enzymatique	Hyperplasie gingivale, hirsutisme, perturbations hormonales
Acide valproïque (Dépakine®)	Ralentit le blocage des canaux calciques, atteinte des canaux Na ⁺ dépendants	Induction enzymatique ; métabolites actifs ; bloque le métabolisme de lamotrigine	Prise de poids, alopecie, tremblements, thrombocytopénie, coagulopathie
Clonazéпам (Rivotril®)	Stimule des récepteurs aux benzodiazépines, augmente la conductance des canaux Cl ⁻	Inconnu	Sédation
Gabapentine (Neurontin®)	Inconnu	Pas d'interaction connue ; élimination rénale non métabolisé	Somnolence, encéphalopathie
Lamotrigine (Lamictal®)	Inhibe la libération de glutamate et d'aspartate, bloque les canaux sodiques, prévient les décharges neuronales répétées	Métabolisme inhibé par l'acide valproïque et induit par la phénytoïne, carbamazépine et primidone ; liaison protéique faible	Rash (10%), fièvre, aplasie (lignée des GR)
Vigabatrine (Sabril®)	Augmente la concentration cérébrale de GABA	Diminue la concentration de phénytoïne	Somnolence, ataxie, prise de poids

traitement le plus efficace pour les épilepsies généralisées primaires.

D'autres agents thérapeutiques ont été mis sur le marché au cours des 20 dernières années (Tableau 3). Ils ont d'autres mécanismes d'actions, impliquant des sites de fixation tels que les protéines des vésicules synaptiques pour le levetiracetam (Levetiracetam®, Keppra®) ou des sites de fixations stéroïdiens des récepteurs GABA pour la ganalozone, ou le blocage des canaux potassiques voltage-dépendants pour la retigabine (Trobal®). Bien que ces traitements n'améliorent pas significativement l'efficacité de la prise en charge médicamenteuse de l'épilepsie, ils sont mieux tolérés et présentent beaucoup moins d'interactions médicamenteuses [3].

Gestion du patient dans la période péri-opératoire

En préopératoire, il ne faut jamais arrêter un antiépileptique avant une anesthésie.

Bien au contraire, il convient de maintenir le traitement le plus proche possible de son protocole habituel [2]. En cas d'épilepsie non équilibrée, s'il s'agit d'une chirurgie :

- non urgente : il est conseillé de décaler l'intervention et d'orienter le patient vers son neurologue pour adapter le traitement ;
- urgente : le protocole suivant peut être envisagé : levetiracetam IV 1000 mg IV en début d'intervention puis continuer ensuite à la posologie de 500 mg × 2/j après l'intervention, PO ou en IV (à même posologie) si la voie orale est impossible. Il conviendra de diminuer les doses :
 - de 50 % en cas d'insuffisance rénale modérée avec clairance de la créatinine < 50 mL/min/1,73 m²,
 - à 500 mg × 1/j pour les patients dialysés chroniques.

L'avis d'un neurologue sera cependant nécessaire dès le problème aigu réglé.

En prémédication, il faut utiliser les agents antiépileptiques tels que les benzodiazépines ou la gabapentine, à l'exception des patients atteints du syndrome de Lennox-Gastaut, chez qui les benzodiazépines majorent les crises.

Antibioprophylaxie et antibiotiques : les bêta-lactamines peuvent être à l'origine de crises comitiales, du fait d'une inhibition du récepteur GABA_A. Les facteurs de risques d'épilepsie avec ces traitements sont l'insuffisance rénale, les âges extrêmes, un sepsis en cours (méningite en particulier), une pathologie neurologique préexistante (épilepsie en particulier), l'injection intraventriculaire [4]. Cependant, aucune étude à la méthodologie robuste n'a à ce

Tableau 3 Caractéristiques pharmacologiques d'antiépileptiques plus récents.

Composé DCI (nom commercial)	Mécanisme d'action	Interactions pharmacocinétiques	Effets secondaires
Lévétiracetam (Keppra®)	Bloque l'hyperexcitabilité neuronale par une inhibition complexe de canaux ioniques	Faible	Neutropénie, pancytopenie, thrombopénie, somnolence
Ganaxolone	Stéroïde neuroactif qui agit sur un site allostérique du récepteur GABAA	Faible	Somnolence
Retigabine (Trobalt®)	Agit essentiellement par l'ouverture des canaux potassiques neuronaux	Faible	Pigmentation des tissus

jour démontré une majoration des crises épileptiques post-opératoires en cas d'antibioprophylaxie par pénicillines. Dans le cadre du traitement d'une infection ponctuelle, il est à noter que les macrolides (l'érythromycine notamment) sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 impliqué dans le métabolisme de la carbamazépine, pouvant conduire à son accumulation et à une majoration de ses effets secondaires. Inversement, les carbapénèmes peuvent diminuer les concentrations sériques de valproate de sodium et diminuer ainsi ses effets antiépileptiques [5].

En peropératoire la plupart des agents anesthésiques à l'exception des curares ont une action pro- et antiépileptique, en fonction des doses administrées. Ces effets pro-convulsivants sont d'autant plus marqués que le patient est épileptique (a fortiori non équilibré) ou avec une épilepsie pharmaco-résistante. Il convient donc de bien choisir sa stratégie anesthésique. Il existe de nombreuses interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre les traitements antiépileptiques et les médicaments de l'anesthésie. Ces effets modifient à la fois l'efficacité des anesthésiants ainsi que ceux des TAE en péri-opératoire [6].

Effets des antiépileptiques sur l'anesthésie

Les antiépileptiques peuvent entraîner des résistances aux curares voire même à certains morphiniques. En inhibant le cytochrome P450 (métabolisme hépatique), la carbamazépine, la phénytoïne, le phenobarbitol et la primidone deviennent inducteurs enzymatiques ce qui a pour conséquence de diminuer la concentration plasmatique de nombreux traitements dont les immunosuppresseurs, les antibiotiques ainsi que de nombreux traitements cardiovasculaires, en particulier l'amiodarone, les bêtabloquants (propranolol, metoprolol) mais aussi les inhibiteurs calciques (nifedipine, felodipine, nimodipine et verapamil). Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques diminuent l'effet des AVK et augmentent le risque thrombotique des patients anticoagulés au long cours. Au contraire, d'autres antiépileptiques, tel que l'acide valproïque, augmentent le risque hémorragique en diminuant les facteurs de la coagulation. Ainsi, chez les patients sous AVK, l'introduction, l'arrêt ou toute modification de posologie concernant un antiépileptique nécessite le monitoring de l'INR.

L'oxcarbazépine (Trileptal®), l'eslicarbazépine (Zebinix®) et le topiramate (Epileptax®) sont de faibles

inducteurs enzymatiques microsomaux au niveau hépatique et peuvent avoir les mêmes effets à minima.

Le valproate de sodium est un inhibiteur du système enzymatique microsomal hépatique qui réduirait la clairance de nombreux médicaments administrés de manière concomitante dont d'autres TAE.

La gabapentine, la lamotrigine, le lévétiracetam, la tiagabine (Gabitril®) et la vigabatrine (Sabril®) qui sont des molécules antiépileptiques plus récentes n'ont pas d'effet d'inducteurs enzymatiques.

Effets des agents anesthésiques sur l'épilepsie

La morphine ainsi que ses dérivés : le fentanyl, l'alfentanil et le rémifentanyl sont connus pour leurs effets proconvulsivant à forte dose chez les patients épileptiques notamment. Ces effets sont majorés lors de leur administration intrathécale, ce qui permet à certaines équipes de les utiliser pour aider au repérage des foyers épileptogènes dans la chirurgie de l'épilepsie, ou pour favoriser les crises lors d'électroconvulsivothérapie. Il convient donc de limiter leur utilisation et de privilégier l'utilisation du sufentanil en peropératoire, en limitant la posologie à son minimum. En permettant une épargne morphinique, l'AIVOC trouve toute sa place chez les patients épileptiques.

Les barbituriques (thiopental, methohexital et pentobarbital) ainsi que le propofol sont des agents anticonvulsivants reconnus, possédant notamment une place dans le traitement de l'état de mal épileptique. Néanmoins, ils peuvent tous être à l'origine d'une activité neuro-excitatrice électroencéphalographique, à faibles doses entraînant myoclonies, opisthotonos et rarement des crises convulsives. L'étomidate, agent proconvulsivant, peut provoquer des myoclonies d'origine spinale et doit donc à éviter. De même, la kétamine, à dose d'induction pour une anesthésie générale, peut activer un foyer épileptogène.

Aucun des curares ne possède d'effet pro- ou anti-convulsivant. La laudanose, métabolite de l'atracurium, provoque des convulsions chez l'animal mais cet effet n'a jamais été retrouvé chez l'homme. Il conviendra cependant d'être prudent chez les patients avec défaillance hépatique chez qui la demi-vie de la laudanose est significativement prolongée [7]. Rappelons par ailleurs que les curares suppriment l'activité musculaire induite par les crises mais pas l'activité électrique.

Le protoxyde d'azote (N_2O) est connu pour provoquer des crises d'épilepsie chez certains animaux (chats notamment), mais cet effet n'a jamais été retrouvé chez l'homme.

L'isoflurane et le desflurane ont une activité anticonvulsivante avec effet de «burst suppression» à l'EEG, faisant d'eux des anesthésiques appropriés chez le patient épileptique.

Les manifestations épileptiformes du sévoflurane sont connues de longue date. Une étude réalisée en 2003 chez des adultes sains retrouvait des décharges épileptiformes électriques à des concentrations de 1,5 à 2 MAC [8]. Cet effet dose-dépendant est également retrouvé chez l'enfant. Les mécanismes responsables de ce phénomène ne sont pas encore élucidés, ses conséquences à long terme restent à investiguer, en particulier le possible retentissement sur les fonctions neurologiques, car expérimentalement, les décharges épileptiques peuvent être responsables de mort neuronale. Une étude expérimentale réalisée chez des rats de 4 à 17 jours a montré le rôle potentiel de l'activation du récepteur au GABA_A par le sévoflurane. Cet effet épileptogène s'accompagnait de mort cellulaire apoptotique et d'anomalies de la potentiation à long terme (phénomène permettant la mémorisation) [9]. Bien que difficilement extrapolable chez l'homme, cette étude jette un doute sur les effets potentiellement délétères que pourrait avoir ce phénomène sur les fonctions neurologiques à long terme chez l'être humain. Bien qu'aucune donnée ne vienne corroborer un éventuel effet neurotoxique à long terme des réactions épileptoïdes au sévoflurane, il convient de rester prudent afin d'éviter ce phénomène ou au moins d'en diminuer l'intensité : l'induction par inhalation chez l'enfant doit se faire en concentrations maximales de 6% en y associant des morphiniques et/ou hypnotiques après obtention d'une voie d'abord veineuse. Durant l'entretien de l'anesthésie, il faut s'astreindre à ne pas dépasser 1,5 MAC à l'aide d'une anesthésie balancée. Dans la mesure du possible, il convient d'éviter tout facteur aggravant tel que l'hyperventilation à l'origine d'hypocapnie, qui risque de favoriser les crises, en diminuant la perfusion cérébrale. Au total, chez les patients épileptiques le sévoflurane est à éviter, surtout quand d'autres alternatives sont possibles.

Les agents anesthésiques locaux traversent facilement la barrière méningée après réabsorption, provoquant un effet sédatif et anticonvulsivant à faible dose. Cependant, à hautes doses et surtout en cas d'administration intraveineuse accidentelle ou en cas de résorption systémique rapide au niveau d'une zone richement vascularisée, ces agents sont fortement pro-convulsivants [10]. Il convient donc de les éviter en cas d'épilepsie non contrôlée. De plus en cas d'épilepsie dans ce contexte, un surdosage en anesthésiques locaux doit toujours être évoqué.

En postopératoire, les antiépileptiques doivent être repris dès que possible par voie orale, la majorité étant administrée en deux prises par jour. Lorsque la voie entérale est indisponible (chirurgie viscérale, NVPO), il est conseillé d'effectuer le relais par voie intraveineuse lorsque le médicament est injectable (lévétiracétam, valproate, lacosamide, benzodiazépines, phénytoïne, phénobarbital). Si la forme intraveineuse n'existe pas, ce qui est le cas de la majorité des traitements récents, il est conseillé de prendre le relais par un autre antiépileptique intraveineux.

Le lévétiracétam est sans doute l'antiépileptique de choix, étant donné son efficacité, sa simplicité d'utilisation et sa faible toxicité. Le valproate de sodium, le clonazépam, la phénytoïne et le phénobarbital sont des alternatives possibles, avec une balance bénéfique/risque favorable à court terme. Il convient ensuite de demander rapidement l'avis d'un neurologue en cas de difficultés ou si la réintroduction du traitement antiépileptique est difficile [3].

Pour l'analgésie postopératoire, il est conseillé d'opter pour une analgésie multimodale en évitant le tramadol qui diminue le seuil épileptogène et le nefopam qui provoque des crises quand il s'accumule du fait d'une insuffisance rénale.

Chez les patients épileptiques, il convient d'évoquer systématiquement une crise d'épilepsie, en cas :

- de retard de réveil ;
- d'état confusionnel ;
- de déficit neurologique focal ;
- d'agitation anormale, ou perte de connaissance chez un nourrisson sans pour autant négliger d'autres diagnostics différentiels (AVC, hématome, surdosage en curares, troubles métaboliques...).

Dans ce contexte, le bilan de contrôle réalisé en urgence doit comprendre un ionogramme sanguin à la recherche d'une complication métabolique, une glycémie, des gaz du sang, un bilan hépatique et rénal, le dosage plasmatique du TAE pris par le patient ainsi qu'un scanner cérébral si nécessaire.

Prise en charge d'une crise épileptique

En cas de crise épileptique, le contexte péri-opératoire modifie peu la prise en charge qui doit être immédiate avec oxygénation, protection des voies aériennes supérieures, maintien du patient en position de sécurité et sécurisation des accès veineux. En dehors du bloc opératoire, en l'absence de résolution rapide de la crise, il faut administrer du clonazépam à la dose de 1 mg en intraveineux direct, que l'on peut renouveler au bout de 5 minutes si la crise persiste. Si la crise survient au bloc opératoire, il est simple et logique d'utiliser une molécule rapidement efficace comme le propofol, le thiopental ou le midazolam, et d'augmenter le cas échéant la fraction inspirée de desflurane. Rechercher et traiter l'étiologie seront ensuite une priorité.

Conclusion

La prise en charge péri-opératoire d'un patient épileptique est une situation fréquente. Les interactions physiopathologiques et pharmacologiques sont complexes entre anesthésie et traitement antiépileptique, mettant notamment en jeu des mécanismes d'induction enzymatique avec les molécules de première génération (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital). Les antiépileptiques de dernière génération (lévétiracétam, lamotrigine, gabapentine, oxcarbazépine, vigabatrine, lacosamide...) sont mieux tolérés et présentent beaucoup moins d'interactions médicamenteuses. De manière à optimiser la prise en charge de

ces patients, il convient de respecter quelques principes fondamentaux, tels que le maintien du TAE le plus proche possible du protocole habituel du patient, la prise en compte des interactions médicamenteuses, l'éviction (ou au moins la forte diminution) de certains traitements pro-convulsivants, le maintien de conditions d'homéostasie optimales de manière à ne pas diminuer le seuil épileptogène. Ainsi, en respectant ces règles fondamentales, le risque de complication sévère demeure relativement faible.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmacoresistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. *Epilepsia* 2008;49:1230–8.
- [2] Kofke WA. Anesthetic management of the patient with epilepsy or prior seizures. *Curr Opin Anesthesiol* 2010;23:391–9.
- [3] Engrand N. Anesthesia of epileptic patient. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31(6):e73–80.
- [4] Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 2008;42:1843–50.
- [5] Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, Adam M, Hoffman A. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose-independent manner following administration of meropenem: a retrospective study. *J Clin Pharmacol* 2009;49:1363–9.
- [6] Perks A, Cheema S, Mohanraj R. Anaesthesia and epilepsy. *Br J Anaesth* 2012;108(4):562–71.
- [7] Katz Y, Weizman A, Pick CG, et al. Interactions between laudanosine, GABA, and opioid subtype receptors: implication for laudanosine seizure activity. *Brain Res* 1994;646:235–41.
- [8] Jaaskelainen SK, Kaisti K, Suni L, Hinkka S, Scheinin H. Sevoflurane is epileptogenic in healthy subjects at surgical levels of anesthesia. *Neurology* 2003;61:1073–8.
- [9] Edwards DA, Shah HP, Cao W, Gravenstein N, Seubert CN, Martynuk AE. Bumetanide alleviates epileptogenic and neurotoxic effects of sevoflurane in neonatal rat brain. *Anesthesiology* 2010;112(3):567–75.
- [10] Usubiaga JE, Moya F, Wikinski JA, Wikinski R, Usubiaga LE. Relationship between the passage of local anaesthetics across the blood–brain barrier and their effects on the central nervous system. *Br J Anaesth* 1967;39:943–7.